

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/22	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/56359 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Dezember 1998 (17.12.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/01659		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 12. Juni 1998 (12.06.98)		
(30) Prioritätsdaten: 197 25 911.1 13. Juni 1997 (13.06.97) DE 60/068,977 30. Dezember 1997 (30.12.97) US		
(71)(72) Anmelder und Erfinder: BODMEIER, Roland [DE/DE]; Ravenweg 18, D-14163 Berlin (DE). McGINITY, James, W. [US/US]; 4209 Dunning Lane, Austin, TX 78746 (US).		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(74) Anwalt: SCHUBERT, Klemens; Im Schönower Park 1E, D-14167 Berlin (DE).		

(54) Title: COMPOUNDS WHICH DELAY THE RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNGEN, DIE DIE WIRKSTOFFFREISETZUNG VERZÖGERN

(57) Abstract

The invention relates to compounds which delay the release of active substances. The invention also relates to a method for the production thereof. The compounds are produced, for instance, by wet or spray granulation, spray drying or extrusion of a conventional filling material (e.g. microcrystalline cellulose or lactose) and a carrier material (hydroxypropylmethyl cellulose or polyethylene oxide). The inventive composition can be processed together with the active substance and other auxiliary agents into a solid medicament form, e.g. a tablet, which releases the active substance in a delayed manner.

(57) Zusammenfassung

Es werden Zusammensetzungen, welche die Wirkstofffreisetzung verzögern, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Die Zusammensetzungen werden z.B. durch Feucht- oder Sprühgranulierung, Sprühgetrocknung oder Extrusion aus einem üblichen Füllstoff (z.B. mikrokristalline Cellulose oder Lactose) und einem Trägermaterial (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyethylenoxid) hergestellt. Diese erfundungsgemäße Zusammensetzung kann zusammen mit dem Wirkstoff und anderen Hilfsstoffen in eine feste Arzneiform, z.B. eine Tablette, verarbeitet werden, die den Wirkstoff verzögert freigibt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakci
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasiliens	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

**Zusammensetzungen,
die die Wirkstofffreisetzung verzögern**

- 5 Die Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die die Wirkstofffreisetzung verzögern.

Zur Tablettenherstellung werden verschiedene Hilfsstoffe wie Füllstoffe, Zerfallsmittel, Bindemittel, Schmiermittel usw. eingesetzt. Aufgrund der wenigeren Herstellungs-
10 schritte und geringeren Wirkstoffbelastung ist die Direkttablettierung der Naß- oder Trockengranulierung vorzuziehen. Für die Direkttablettierung sind jedoch Hilfsstoffe mit besonderen Eigenschaften notwendig. Die verwendeten Hilfsstoffe sollen zahlreiche, z. T. gegenläufige Anforderungen, wie gute Fließfähigkeit, gute Kompri-
15 mierbarkeit bei geringem Druck, hohe Härte und Abriebsfestigkeit und gute Zerfallsneigung nach der Einnahme erfüllen. Die Verwendung von Füllstoffen wie mikrokristalliner Cellulose (MCC), Cellulose, Dicalciumphosphat, Lactose u.a. ist für die Tablettenherstellung weithin üblich. Die gewünschten Anforderungen werden von den handelsüblichen Füllstoffen nur mehr oder weniger gut erfüllt. Weitere Hilfsstoffe wie Gleitmittel, Bindemittel,
20 Sprengmittel u.a. werden deshalb bei der Tablettenher-
25 stellung hinzugefügt.

Es ist daher wünschenswert, "bessere" Hilfsstoffe, die möglichst viele wünschenswerte Tablettiereigenschaften in sich vereinigen, zu entwickeln. In der Patentliteratur und der wissenschaftlichen Literatur sind einige Direkttablettiermittel, bestehend aus Mischungen verschiedener Hilfsstoffe, beschrieben. Dabei wird meist ein Füllstoff mit einem weiteren Hilfsstoff kombiniert und durch entsprechende Verfahren, z.B. Sprühtröcknung oder Sprühgranulierung, in einem bestimmten Verhältnis in Gra-

nulat- oder Pulverkörnchen fixiert. Dazu zählen z.B. bereits vermarktete Gemische aus MCC mit Lactose oder MCC mit Siliciumdioxid oder MCC mit Natriumcarboxymethylcellulose, die den oben genannten idealen Eigenschaften na-
5 hekommen und Vorteile gegenüber den Einzelkomponenten oder Gemischen der Einzelkomponenten besitzen.

Diese Zusammensetzungen werden meist in rasch zerfallen-
10 den festen Arzneiformen eingesetzt und haben selbst kei-
nen retardierenden Effekt auf die Wirkstofffreisetzung.

Die Herstellung fester Arzneiformen mit verzögerter Wirk-
stofffreigabe kann durch verschiedene Maßnahmen erreicht
werden. Dazu zählen vor allem das Überziehen der Arznei-
15 form mit einer Diffusionsbarriere, meist einem Polymer
und die Herstellung von Matrix-Systemen (z.B. Tabletten)
auf der Basis wasserunlöslicher oder wasserlöslicher Trä-
germaterialien (Hilfsstoffe, welche die Wirkstofffreiset-
zung retardieren). Bei den letztgenannten Systemen werden
20 der Wirkstoff und die Hilfsstoffe mit dem Trägermaterial
gemischt und in eine feste Arzneiform, meist Tabletten,
verarbeitet. Das Trägermaterial ist für die Verzögerung
der Wirkstofffreisetzung verantwortlich. Als wasserlösli-
che Trägermaterialien werden unter anderem Cellulosederi-
25 vate wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypro-
pylcellulose (HPC) oder Polyethylenoxide eingesetzt. Die-
se Polymere quellen in Kontakt mit wäßrigen Medien. Der
Arzneistoff wird z.B. aus Tabletten entweder durch Erosi-
on der Gelschicht und/oder durch Diffusion durch die Gel-
30 schicht verzögert freigesetzt.

Den Trägermaterialien fehlen meist die oben beschriebenen
idealnen Tablettiereigenschaften, wie z.B. gute Fließei-
genschaften oder Komprimierbarkeit. Die Tabletten werden
35 daher meist über Granulierverfahren und unter Zusatz von
Hilfsstoffen hergestellt.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, Kombinationen des Trägermaterials mit geeigneten Hilfsstoffen zu entwickeln, welche die genannten Anforderungen weitgehend erfüllen und eine Direkttablettierung mit dem Wirkstoff erlauben.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß eine Zusammensetzung zur Verfügung gestellt wird, welche aus einer innigen Mischung eines Hilfsstoffes und einem Trägermaterial besteht und die Wirkstofffreisetzung aus Zubereitungen retardiert.

Während die bekannten Hilfsstoff-Kombinationen die Wirkstofffreisetzung nicht oder nur unerheblich retardieren, sind die erfindungsgemäß neuen Hilfsstoff-Trägermaterial-Kombinationen Zusammensetzungen, welche die Wirkstofffreisetzung verzögern.

Erfindungsgemäß ist vorgesehen, daß das Trägermaterial retardierende Eigenschaften aufweist.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß das Trägermaterial ein hydrophiles Polymer, ein Cellulosederivat, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyethylenoxid und/oder ein Vinylderivat (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetate oder Copolymeren) ist.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist es, daß der Hilfsstoff ein Füllstoff ist. Besonders bevorzugt ist es dabei, daß der Hilfsstoff Cellulose oder mikrokristalline Cellulose, ein Zucker oder Zuckeralkohol, wie Sorbit oder Mannit, Lactose und/oder ein Calciumsalz ist.

Bevorzugt ist es ferner, daß weitere Hilfsstoffe vor der Herstellung der Zusammensetzung zugegeben werden.

Erfindungsgemäß ist es ferner, daß die Zusammensetzung in
5 wesentlich frei von Wirkstoffen ist und ein retardierendes hydrophiles oder hydrophobes Trägermaterial und einen Hilfsstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cellulosen, Kohlenhydraten, Calciumsalzen oder Polyolen enthält, wobei das Trägermaterial und der Hilfsstoff in ei-
10 nem derartigen Verhältnis vorliegen, daß eine verzögerte Freisetzung eines Wirkstoffes erzielt wird, wenn man den Wirkstoff mit der Zusammensetzung formuliert.

Insbesondere bevorzugt ist es dabei, daß das retardierende Material aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenoxid, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Acrylatpolymeren, Fetten, Wachsen, hydrierten Pflanzenölen, Lipiden, Fettsäuren, Fettalkoholen oder aus Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Materialien ausgewählt ist.
20

Weiterhin bevorzugt ist es, daß das retardierende Material Polyethylenoxid umfaßt.

25 Bevorzugt sind ferner erfindungsgemäße Ausführungsformen, wobei das retardierende Material etwa 10 bis 90 Gew.-% der retardierenden Zusammensetzung umfaßt, besonders bevorzugt etwa 15 bis 35 Gew.-% der retardierenden Zusam-
mensetzung umfaßt, insbesondere bevorzugt etwa 15 bis 85
30 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt. Ganz besonders bevor-
zugt ist es, daß das Polyethylenoxid etwa 20 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

Weiterhin bevorzugt ist es, daß der Hilfsstoff mikrokri-
35 stalline Cellulose ist. Besonders bevorzugt ist hierbei,
daß die mikrokristalline Cellulose etwa 15 bis 95 Gew.-%

der Zusammensetzung umfaßt, insbesondere etwa 65 bis 95 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt und ganz besonders bevorzugt etwa 70 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

- 5 Bevorzugterweise sind erfindungsgemäße Ausführungsformen, wobei das Wachs hydriertes Pflanzenöl, Glycerin, Carnaubawachs, Bienenwachs, ein Acrylatpolymer oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist. Hierbei ist es ferner bevorzugt, daß das Fett ein Mono-glycerid, ein Diglycerid, ein Triglycerid oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist. Bevorzugt ist außerdem, daß das Polyol Xylit, Mannit, Sorbit oder eine Mischung aus zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist. Ganz besonders bevorzugt ist es, daß 10 15 das Wachs hydriertes Pflanzenöl ist.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Zusammensetzungen, die als Pulver oder Granulat vorliegen. Auch ist bevorzugt, daß das Wachs Glycerin ist.

- 20 Erfindungsgemäß bevorzugt ist es ferner, daß der Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose ist und in einer Menge von etwa 50 Gew.-% in der Zusammensetzung vorliegt.
- 25 Bevorzugt ist auch, daß das retardierende Material eine wässrige Polymerdispersion ist, insbesondere eine Cellulosepolymer oder eine Acrylatpolymerdispersion ist.

- 30 Ein weitere Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Zubereitung, enthaltend eine erfindungsgemäße Zusammensetzung. Dabei ist bevorzugt, daß die Zubereitung weiterhin mindestens einen Wirkstoff enthält.

- 35 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine Zubereitung, erhältlich durch Verpressen einer erfindungsge-

mäßen Zusammensetzung mit mindestens einem Wirkstoff und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen.

5 Erfindungsgemäß ist die Freisetzung eines Wirkstoffes durch das Verhältnis von Wirkstoff zur erfindungsgemäßen Zusammensetzung kontrolliert und einstellbar.

10 Erfindungsgemäß ist es auch, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch das Verhältnis von Hilfsstoff zu Trägermaterial einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung kontrolliert und einstellt. Erfindungsgemäß ist es ferner, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier Zusammensetzungen gemäß Anspruch 1 mit von-15 einander unterschiedlichem Hilfsstoff-Trägermaterial-Verhältnis kontrolliert und einstellt.

20 Erfindungsgemäß ist es außerdem, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier oder mehrerer Zusammensetzungen gemäß Anspruch 1 mit jeweils unterschiedlichen Trägermaterialien und/oder Hilfsstoffen kontrolliert und einstellt.

25 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung, wobei man das retardierende Trägermaterial mit dem Hilfsstoff bei einer Temperatur trocken vermischt, bei welcher das retardierende Trägermaterial schmilzt oder erweicht, wobei man eine erfindungsgemäße Zusammensetzung erhält, und daß man der Zusammensetzung 30 einen pharmakologisch wirksamen Stoff hinzufügt und vermischt und man die so erhaltene Mischung einer Schmelzextrusion unterwirft, wobei der Hilfsstoff der Zusammensetzung bei der Temperatur der Schmelzextrusion nicht schmilzt.

Bevorzugt ist es dabei, daß der Hilfsstoff ein Calciumsalz, ein Polyol oder ein Kohlenhydrat ist. Besonders bevorzugt ist es hierbei, daß man die Extrusion wasserfrei ausführt.

5

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen erfolgt nach bekannten Methoden, z. B. durch Sprühgranulierung, Feuchtgranulierung, Extrusion oder Sprühtrocknung. Bei den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen handelt es sich um eine innige Mischung der Hilfsstoffe und Trägermaterialien. Die Komponenten sind also in dieser Mischung in einem bestimmten Verhältnis fixiert und unterscheiden sich dadurch auch von einfachen physikalischen Mischungen der Einzelkomponenten. Es kann also nicht zur Entmischung während der weiteren Verarbeitung kommen, während physikalische Mischungen entmischbar sind.

20

Zu den Trägermaterialien zählen hydrophile Hilfsstoffe die in Kontakt mit wässrigen Medien, z.B. Körperflüssigkeiten, die Wirkstofffreisetzung verzögern. Dazu gehören vor allem Polymere wie Cellulosederivate (z. B. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose) Polysaccharide, Acrylatderivate, Polyethylenoxide, Vinylderivate (z.B. Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetate) und Derivate (z.B. vernetzte Polymere) oder Copolymere.

30

Die geeigneten Hilfsstoffe kommen in erster Linie aus der Gruppe der Füllstoffe. Füllstoffe wie mikrokristalline Cellulose, Cellulose, Dicalciumphosphat oder Lactose sind für die Tablettenherstellung weithin üblich. Als Füllstoffe können auch Zucker/Zuckeralkohole wie Saccharose, Mannit oder Sorbit verwendet werden. Es können auch Mischungen von Füllstoffen wie z. B. Lactose/mikrokristalline Cellulose verwendet werden.

Selbstverständlich können den Füllstoff-Trägermaterial-Mischungen auch noch andere Bestandteile zugesetzt werden, die während der Herstellung entsprechend mit einge-
arbeitet werden. Diese Bestandteile gehören zu den üblicherweise bei pharmazeutischen Zusammensetzungen verwen-
deten Hilfsstoffen, z. B. Schmiermittel, Gleitmittel, Ge-
schmacksstoffe, Farbstoffe u.a.

10 Die Herstellung der Mischungen aus den verschiedenen Kom-
ponenten erfolgt nach bekannten Methoden, z. B. durch
Sprühgranulierung, Feuchtgranulierung, Sprühtrocknung
oder Extrusion.

15 Im Falle der Sprühgranulierung wird die Pulvermischung im
Wirbelbett bei leicht erhöhter Temperatur vorgelegt und
mit einer Flüssigkeit, meist Wasser oder Alkohol oder ei-
ner wässrigen (organischen) Lösung eines entsprechenden
Hilfsmittels besprüht, agglomeriert und dann getrocknet.

20 Zur Feuchtgranulierung mischt man beispielsweise den
Hilfsstoff mit dem Trägermaterial in einem geeigneten Mi-
scher, granuliert mit Wasser oder einer geeigneten Flüs-
sigkeit und trocknet das Feuchtgut, nachdem es durch ein
25 Sieb passiert wurde.

Bei den Granulierverfahren können die Hilfsstoffe
und/oder Trägermaterialien oder Teilmengen auch in die
Granulierflüssigkeit gegeben werden.

30 Bei der Sprühtrocknung wird eine flüssige Mischung der
Komponenten in einer geeigneten Sprühvorrichtung bei er-
höhten Temperaturen versprüht. Der Füllstoff kann dabei
dispergiert (z. B. Cellulose, MCC oder Calciumsalze) oder
35 gelöst (z. B. Lactose, Sorbit, Mannit) vorliegen.

Zur Retardierung der Freisetzung werden häufig HPMC-Typen mit hoher Molmasse eingesetzt. Diese HPMC-Typen bilden im Kontakt mit Wasser schon bei niedrigen Konzentrationen eine hochviskose Masse, die sich nur schwer verarbeiten lässt. Bei der Feuchtgranulierung wird daher meist nicht mit einer wässrigen sondern mit einer alkoholischen Granulierflüssigkeit gearbeitet. Bei der Herstellung einer erfundungsgemäßen Zusammensetzung aus Füllstoff und HPMC, z.B. durch Sprühtrocknung, können daher nur sehr niedrig konzentrierte wässrige HPMC-Lösungen versprüht werden. Alternativ kann mit organischen Lösungsmitteln und damit mit Dispersionen gearbeitet werden.

Ein besonderer Aspekt der Erfindung ist daher die Herstellung einer erfundungsgemäßen Zusammensetzung aus höherkonzentrierten wässrigen Systemen von Celluloseethern wie HPMC. Die Löslichkeit von HPMC in Wasser nimmt mit steigender Temperatur ab. Bei erhöhten Temperaturen können höherkonzentrierte HPMC-Dispersionen hergestellt werden. HPMC ist also bei erhöhten Temperaturen überwiegend dispergiert und nicht mehr gelöst. Zusammen mit dem Füllstoff können nun höherkonzentrierte wässrige Mischungen versprüht werden. Der Vorteil liegt in der Verarbeitung konzentrierterer flüssiger Systeme und damit kürzeren Prozeßzeiten und Kosteneinsparungen.

Bestimmte MCC- und Lactose-Typen werden industriell bereits durch Sprühtrocknung gewonnen. Das Trägermaterial könnte also den Hilfsstoffdispersionen oder -lösungen vor der Trocknung beigegeben werden.

Die Teilchengröße der Zusammensetzungen lässt sich durch entsprechende Auswahl der Prozeß- und Formulierungsparameter kontrollieren.

Die erfindungsgemäßen Mischungen haben bessere Tablet-

tiereigenschaften als der reine Träger und zeichnen sich

durch folgende Vorteile aus: gute Fließfähigkeit, gute

Komprimierbarkeit, hohe Härte, geringer Abrieb. Durch die

5 Vorabherstellung der innigen Mischung wird die nachfol-

gende Tablettierung durch Einsparung von Herstellungs-

schritten erleichtert.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können dann mit

10 dem Wirkstoff und anderen Hilfsstoffen vermischt werden

und z.B. in eine Tablette verpreßt werden. Zu den Wirk-

stoffen zählen nieder- und höhermolekulare Arzneistoffe

(z.B. auch Peptide, Proteine) zur human- und veterinärme-

dizinischen Anwendung und Substanzen, die in der Land-

15 wirtschaft, im Haushalt, in der Nahrungsmittel-, kosmeti-

schen und chemischen Industrie und anderen Industriezwei-

gen genutzt werden. Selbstverständlich können auch Kombi-

nationen von Wirkstoffen verwendet werden.

20 Die Arzneistofffreisetzung aus Matrixsystemen basierend

auf hydrophilen Trägermaterialien wird neben den Eigen-

schaften des Trägermaterials auch von den Eigenschaften

des Wirkstoffes beeinflußt. Dazu zählen in erster Linie

die notwendige Dosis und die Löslichkeit des Wirkstoffes.

25 Um die gewünschten Freisetzungsprofile zu erhalten, kann

der Wirkstoff mit erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit

unterschiedlichem Hilfsstoff-Trägermaterial-Verhältnis

verarbeitet werden. Die Freisetzung kann dabei durch das

Hilfsstoff-Trägermaterial-Verhältnis variiert werden. Das

30 für den jeweiligen Wirkstoff ideale Hilfsstoff-

Trägermaterial Verhältnis kann auch durch Zusammenmischen

zweier Hilfsstoff-Gemische unterschiedlicher Zusammenset-

zung erreicht werden, z.B. durch Mischen zweier mit Trä-

germaterial hoch und niedrig konzentrierten Zusammenset-

35 zungen.

Die neuen Tablettierhilfsstoffe können selbstverständlich auch in anderen Herstellungsverfahren von Retardsystemen eingesetzt werden, z.B. zur Pelletherstellung oder zur Befüllung von Kapseln.

5

Durch die nachfolgenden Beispiele wird die Erfindung erläutert, soll dadurch jedoch nicht eingeschränkt werden.

Beispiel 1

10

Der Hilfsstoff (z.B. Lactose, $\text{Ca}_3(\text{PO})_4$ oder mikrokristalline Cellulose) und das Trägermaterial (Hydroxypropylmethylcellulose - HPMC K4M oder Polyethylenoxid - Polyox) werden mit einem wäßrigen oder alkoholisches-wäßrigen Medium in unterschiedlichen Verhältnissen feucht granuliert, durch ein Sieb gedrückt und anschließend zu Granulaten getrocknet.

Beispiel 2

20

Der Hilfsstoff (Lactose, $\text{Ca}_3(\text{PO})_4$ oder mikrokristalline Cellulose) und das Trägermaterial (Hydroxypropylmethylcellulose - HPMC K4M) werden in heißem Wasser in einer Konzentration von 30% in unterschiedlichen Verhältnissen gelöst oder dispergiert und in einem Sprühtrockner bei einer Einlaßtemperatur von ca. 130 °C versprüht. Das getrocknete Agglomerat kann direkt verwendet werden.

Beispiel 3

30

Wie Beispiel 1, nur wurden die Granulate durch Sprühgranulierung in einem Sprühgranulator (Aeromatic) durch ein Top-Spray Verfahren hergestellt. Der Hilfsstoff (z.B. Lactose, $\text{Ca}_3(\text{PO})_4$ oder mikrokristalline Cellulose) und das Trägermaterial (Hydroxypropylmethylcellulose - HPMC K4M oder Polyethylenoxid - Polyox) wurden vorgelegt und

durch Einsprühen der Lösungsmittel bei leicht erhöhten Temperaturen granuliert. Alternativ kann auch etwas Trägermaterial in die Granulierflüssigkeit eingearbeitet werden.

5

Beispiel 4

Das Beispiel beschreibt ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung zur raschen Wirkstofffreisetzung unter Verwendung eines Schmelzextrusionsverfahrens.
10

Materialien:

	Gew.-%
MCC (mikrokristalline Cellulose)	82
15 Xylit	10
kreuzvernetztes PVP, Sprengmittel	5
Natriumstearylulfumarat, Schmiermittel	3

Die Extrusion bei ca. 90 °C liefert rasch freisetzende
20 Granulate enthaltend Füllstoffe, Bindemittel, Sprengmittel und Schmiermittel. Diese rasch freisetzenden Granulate werden dann mit trockenen Inhaltsstoffen nach Wahl, einschließlich Wirkstoffen, einem Gleitmittel und bei bestimmten Ausführungsformen der Erfindung gegebenenfalls
25 mit erfindungsgemäß Zusammensetzungen gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 5

30 Im folgenden wird eine exemplarische Liste von Füllstoffen wiedergegeben, welche in der Praxis erfindungsgemäß allein oder in Kombination mit den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können.

35 MCC (mikrokristalline Cellulose)
Calciumsulfat

Polyole (z.B. Mannit, Sorbit, Malit, Xylit)

Calciumphosphat

Calciumcarbonat

Dextrose, Lactose

5 Saccharose, Maltose

Fructose

Polysaccharide

Beispiel 6

10

Im folgenden wird eine exemplarische Liste von retardierenden Materialien wiedergegeben, welche in der Praxis der vorliegenden Erfindung verwendet werden können. Diese retardierenden Materialien, welche auch als Trägermaterialien bezeichnet werden können, können erfindungsgemäß allein oder in Kombination mit anderen Trägermaterialien und/oder den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

20

HPC

Polysaccharide

HPMC, Polyethylenoxid

Lipide und Triglyceride, Monoglyceride, Diglyceride

Wachse, Fettsäuren und hydrierte Pflanzenöle

25

Acrylatpolymere

Ethylcellulose

Carbomere (Carbopol® 97IP) Polycarbophil

HPMCAS und HPMCP

30

Andere Inhaltsstoffe:

Die Zusammensetzungen können ferner enthalten: 0,1 bis 20%

Zerfallsmittel oder Bindemittel (z. B. Natrimumstärkeglycolut (Expoltab®, Prinojel®))

Natriumcroscarmellose (Ac-Di-Sol®) (Zerfallsmittel)

35

kreuzvernetztes PVP (Polyplasdone® XL10)

Veegum® und andere Tone, Stärken, Alginate, PVP und andere dem Fachmann bekannte Zerfallsmittel und Bindemittel.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann ferner Xylit, 5 AHA's und andere wasserlösliche Materialien, Elektrolyten und Nichtelektrolyten enthalten, welche unterhalb 150 °C Schmelzen. Die Mittel wirken als porenbildende Stoffe in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung.

10 Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann ferner Schmiermittel und Gleitmittel enthalten, welche den Fließvorgang in Tablettier- und Kapselfüllmaschinen unterstützen und auch ein gutes Fließen in Kapselzubereitungen fördern.

Schmiermittel umfassen Magnesium- und Calciumstearat und 15 Stearinsäure, Natriumstearlyfumarat und hydrierte Pflanzenöle.

Wichtige Inhaltsstoffe der Zusammensetzung:

1. HPC oder HPMC

20 2. MCC in einem Verhältnis 80:20 oder 50:50 (MCC:HPC oder MPMC:PE) in Kombination mit MCC im beschriebenen Verhältnis stellen eine beispielhafte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung dar.

25 Optionale Inhaltsstoffe:

Siliciumdioxid, Talkum, Stärke und Polyethylenglycol

Beispiel 7

30 Das Beispiel beschreibt ein Verfahren zur Anwendung bei der Schmelzextrusion der langsam freisetzenden Zusammensetzung.

35 Die Verfahrenstemperatur der Schmelzextrusion liegt typischerweise bei 60 bis 150 °C während 1 ½ bis 3 Minuten, abhängig von der Größe der Vorrichtung und der Chargen-

größe und den Eigenschaften der Stoffe der Pulvermi-
schung.

Das Maß der Erosion und der verzögerten Freisetzung der
5 Wirkstoffe aus einer Matrixtablette hängt vom Verhältnis
der retardierenden Stoffe zu den Hilfsstoffen in der Zu-
sammensetzung ab. Das Material wird ferner keinen hohen
Temperaturen über längere Zeiträume ausgesetzt. Rest-
feuchte und Lösemittel sind daher nicht von Bedeutung.

10

Die Anwendung der Schmelzextrusion sichert eine hohe
Gleichförmigkeit der Inhaltsstoffe in der Zusammenset-
zung, da eine zusätzlich Mischung in inneren des Extru-
ders erfolgt. Entmischung, welche bei der direkten Ver-
pressung auftritt, wird gleichfalls vermieden.

15

Die Vorteile der erfindungsgemäßen Zusammensetzung, wel-
che mittel der Schmelzextrusion hergestellt werden, sind
u. a.:

20

- kontinuierliches und rasches Verfahren
- keine Lösemittel oder Wasser
- durchführbar mit hohen Gehalten an Bindemit-
teln/retardierenden Stoffen
- Recycling und erneute Verarbeitung der Stoffe ist mög-
lich
- anwendbar bei retardierenden Stoffen und Füllstoffen,
wenn ein Inhaltsstoff bei der Verarbeitungstemperatur
schmilzt oder erweicht
- gute Fließ- und physikalische Eigenschaften
- 30 • gleichförmige Verteilung der Komponenten in der ferti-
gen Zusammensetzung
- Zusammensetzung ist trocken mischbar mit Wirkstoffpul-
ver und -granulat
- weitere in der Tablettenformulierung enthaltene inakti-
ve Stoffe können sein:
Füllstoffe

35

Bindemittel
Zerfallsmittel
Farbstoffe
Puffer
5 Gleitmittel
Schmiermittel

10 Zusätzliche Schmiermittel oder Zerfallsstoffe können der Zusammensetzung gleichzeitig zusammen mit dem Wirkstoff oder der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zugesetzt werden.

Beispiel 8

15 Sprühgranulations-, Sprühtrocknungs- und Feuchtgarnulationsverfahren

20 Die Verbindungen können mit Hilfe der dem Fachmann bekannten klassischen Verfahren zur Herstellung pharmazeutischen Formulierungen im Lichte der vorliegenden Offenbarung hergestellt werden. Derartige Verfahren umfassen beispielsweise Feucht- oder Sprühgranulation, Sprühtrocknung, Sprüherstarrung, Schmelzgranulation oder Kaltextrusion.

25 Bei der Sprühgranulation wird die Pulvermischung, bestehend aus dem retardierenden Trägermaterial und der Hilfsstoff in einem fluidisierten Bett mit einem Lösemittel/Lösemittelgemisch (z. B. Wasser oder Alkohol) granuliert. Ein Bindemittel oder das retardierende Trägermaterial oder Teile davon können dem Lösemittel/Lösemittelgemisch zugegeben werden.

30 Bei der Sprühtrocknung wird eine flüssige Lösung oder Dispersion der Komponenten durch Einsprühen in eine beheizte Luftkammer und Entfernung des Lösemittels in die

trocknen Komponenten überführt. Verschiedene direkt verpreßbare Zusammensetzungen (z. B. MCC, Lactose) wurden durch eine Sprühtrocknung hergestellt. Die Zusammensetzungen können durch Zugabe der Komponenten zur Flüssigkeit vor dem Versprühen hergestellt werden.

Bei der Schmelzgranulation wird das geschmolzene Trägermaterial mit anderen Hilfsstoffen gemischt und in einer beheizten Kammer zusammengegeben und dann gekühlt und gemahlen. Bei der Sprüherstarrung wird das geschmolzene Trägermaterial mit den anderen Hilfsstoffen dispergiert und dann in Partikel versprührt und gekühlt.

Bei der Sprüherstarrung wird der Hilfsstoff zum geschmolzenen retardierenden Trägermaterial hinzugefügt, gefolgt von der Sprüherstarrung der Masse in Partikel.

Lipide (Wachse, Triglyceride und dergleichen) könnten in die langsam freisetzende Zusammensetzung in Form eines Pulvers oder einer heißen Schmelze eingefügt werden, wobei die Zusammensetzung mit der heißen Schmelze granuliert wird.

Bei den wässrigen Polymerdispersionen werden die Hilfsstoffe in der Dispersionsmischung gelöst oder dispergiert, gefolgt von einer Sprühtrocknung, oder der Hilfsstoff wird mit der Polymerdispersion granuliert. Plastifizierungsmittel können zur Spaltung der Polymerpartikel zugesetzt werden. Geeignete Polymerdispersionen enthalten entweder Cellulose- (Ethylcellulose in Aquacoat oder Surelease) oder Acryl- (Eudragit) Polymere.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung besteht aus einer innigen Mischung des retardierenden Materials und des Hilfsstoffs in einem festgelegten Verhältnis. Diese Zu-

sammensetzungen entmischen sich nicht im Vergleich mit physikalischen Mischungen.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen weisen bessere
5 Tablettierungseigenschaften auf, als die reinen retardierenden Materialien, einschließlich Fließverhalten, Kompressibilität, Härte und Abrieb.

Sprühtrocknung und Feuchtgranulation sind gebräuchliche
10 Verfahren in der pharmazeutischen Industrie, um Granulate zum Verpressen zu Tabletten herzustellen. Da Tablettenformulierungen viele Komponenten enthalten, ermöglicht die erfindungsgemäße Zusammensetzung die Herstellung eines Granulats durch physikalisches Mischen des Wirkstoffs
15 mit einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung unter anschließendem Verpressen der Mischung zu einer langsam freisetzenden Matrixtablette.

Die hier beschriebenen Zusammensetzungen und Verfahren
20 können vom Fachmann in einfacher Weise ohne großen experimentellen Aufwand nachvollzogen werden. Neben den ausführlich beschriebenen bevorzugten Ausführungsformen kann der Fachmann diese verändern und anpassen, ohne damit die erfinderische Idee zu verlassen. Es ist klar, daß neben
25 den beschriebenen und verwendeten Materialien auch solche, dem Fachmann geläufige, verwendet werden können, die zu den gleichen oder vergleichbaren Ergebnissen führen und unter den Umfang der vorliegenden Erfindung fallen.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie
5 a) aus einer innigen Mischung eines Hilfsstoffes und
einem Trägermaterial besteht und
b) die Wirkstofffreisetzung aus Zubereitungen retardiert.
- 10 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial retardierende Eigenschaften aufweist.
- 15 3. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein hydrophiles Polymer ist.
- 20 4. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Cellulosederivat ist.
- 25 5. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial Hydroxypropylmethylcellulose ist.
6. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial Hydroxypropylcellulose ist.
- 30 7. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial Polyethylenoxid ist.
- 35 8. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Vinylderivat (z.B. Polyvinylpyrro-

lidon, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetate oder Copolymeren) ist.

9. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Füllstoff ist.

10. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff Cellulose oder mikrokristalline Cellulose ist.

11. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Zucker oder Zuckeralkohol, wie Sorbit oder Mannit ist.

12. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff Lactose ist.

13. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Calciumsalz ist.

25 14. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß weitere Hilfsstoffe vor der Herstellung der Zusammensetzung zugegeben werden.

30 35 15. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung in wesentlich frei von Wirkstoffen ist und ein retardierendes hydrophiles oder hydrophobes Trägermaterial und einen Hilfsstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cellulosen, Kohlenhydraten, Calciumsalzen oder Polyolen enthält,

wobei das Trägermaterial und der Hilfsstoff in einem derartigen Verhältnis vorliegen, daß eine verzögerte Freisetzung eines Wirkstoffes erzielt wird, wenn man den Wirkstoff mit der Zusammensetzung formuliert.

5

16. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenoxid, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Acrylatpolymeren, Fetten, Wachsen, hydrierten Pflanzenölen, Lipiden, Fettsäuren, Fettalkoholen oder aus Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Materialien ausgewählt ist.

- 15 17. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material Polyethylenoxid umfaßt.

18. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material etwa 10 bis 20 90 Gew.-% der retardierenden Zusammensetzung umfaßt.

19. Zusammensetzung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material etwa 15 bis 25 35 Gew.-% der retardierenden Zusammensetzung umfaßt.

20. Zusammensetzung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material etwa 15 bis 85 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

- 30 21. Zusammensetzung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyethylenoxid etwa 20 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

22. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose ist.

5 23. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrokristalline Cellulose etwa 15 bis 95 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

10 24. Zusammensetzung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrokristalline Cellulose etwa 65 bis 95 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

15 25. Zusammensetzung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die mikrokristalline Cellulose etwa 70 Gew.-% der Zusammensetzung umfaßt.

20 26. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Wachs hydriertes Pflanzenöl, Glycerin, Carnaubawachs, Bienenwachs, ein Acrylpolymer oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist.

25 27. Zusammensetzung nach Anspruch 15 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Fett ein Monoglycerid, ein Diglycerid, ein Triglycerid oder eine Mischung von zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist.

30 28. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyol Xylit, Mannit, Sorbit oder eine Mischung aus zwei oder mehreren der genannten Stoffe ist.

35 29. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Wachs hydriertes Pflanzenöl ist.

30. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß diese als Pulver oder Granulat vorliegt.
- 5 31. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Wachs Glycerin ist.
32. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff mikrokristalline Cellulose ist und in einer Menge von etwa 50 Gew.-% in der Zusammensetzung vorliegt.
- 10 33. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das retardierende Material eine wäßrige Polymerdispersion ist.
- 15 34. Zusammensetzung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß die wäßrige Polymerdispersion eine Cellulosepolymer oder eine Acrylatpolymerdispersion ist.
- 20 35. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach Anspruch 1, in dem man das Trägermaterial und den Hilfsstoff in inniger Weise mischt.
- 25 36. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Sprüh- oder Feuchtgranulierung durchführt.
- 30 37. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Extrusion durchführt.
38. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Sprühtrocknung durchführt.
- 35 39. Verfahren nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung oder Dispersion des Hilfsstoffes

mit einem überwiegend dispergiertem Trägermaterial sprühtrocknet.

40. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 35
5 bis 39, wobei als Flüssigkeit Wasser eingesetzt wird.
41. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 35
bis 40, wobei eine Flüssigkeit eingesetzt wird, in
der das Trägermaterial während der Herstellung der
10 Zusammensetzung überwiegend nicht löslich ist.
42. Zubereitung, enthaltend eine Zusammensetzung nach An-
spruch 1.
- 15 43. Zubereitung nach Anspruch 42, enthaltend weiterhin
mindestens einen Wirkstoff.
44. Zubereitung nach einem der Ansprüche 42 oder 43, er-
hältlich durch Verpressen einer Zusammensetzung gemäß
20 Anspruch 1 mit mindestens einem Wirkstoff und gegebe-
nenfalls weiteren Hilfsstoffen.
45. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42
bis 44, wobei die Freisetzung eines Wirkstoffes durch
25 das Verhältnis von Wirkstoff zur Zusammensetzung ge-
mäß Anspruch 1 kontrolliert und einstellbar ist.
46. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42
bis 45, dadurch gekennzeichnet, daß man die Freiset-
30 zung eines Wirkstoffes durch das Verhältnis von
Hilfsstoff zu Trägermaterial einer erfindungsgemäßen
Zusammensetzung kontrolliert und einstellt.
47. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42
35 bis 46, dadurch gekennzeichnet, daß man die Freiset-
zung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier Zusam-

mensetzungen gemäß Anspruch 1 mit voneinander unterschiedlichem Hilfsstoff-Trägermaterial-Verhältnis kontrolliert und einstellt.

- 5 48. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 42 bis 47, dadurch gekennzeichnet, daß man die Freisetzung eines Wirkstoffes durch Mischung zweier oder mehrerer Zusammensetzungen gemäß Anspruch 1 mit jeweils unterschiedlichen Trägermaterialien und/oder Hilfsstoffen kontrolliert und einstellt.
- 10
- 15 49. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, daß man das retardierende Trägermaterial mit dem Hilfsstoff bei einer Temperatur trocken vermischt, bei welcher das retardierende Trägermaterial schmilzt oder erweicht, wobei man eine Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 erhält, und daß man der Zusammensetzung einen pharmakologisch wirksamen Stoff hinzufügt und vermischt und man die so erhaltene Mischung einer Schmelzextrusion unterwirft, wobei der Hilfsstoff der Zusammensetzung bei der Temperatur der Schmelzextrusion nicht schmilzt.
- 20
- 25 50. Verfahren gemäß Anspruch 49, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff ein Calciumsalz, ein Polyol oder ein Kohlenhydrat ist.
- 30 51. Verfahren nach einem der Ansprüche 49 oder 50, dadurch gekennzeichnet, daß man die Extrusion wasserfrei ausführt.

PCTWELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/22		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/56359 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Dezember 1998 (17.12.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/01659 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Juni 1998 (12.06.98) (30) Prioritätsdaten: 197 25 911.1 13. Juni 1997 (13.06.97) DE 60/068,977 30. Dezember 1997 (30.12.97) US		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71)(72) Anmelder und Erfinder: BODMEIER, Roland [DE/DE]; Ravenweg 18, D-14163 Berlin (DE). McGINITY, James, W. [US/US]; 4209 Dunning Lane, Austin, TX 78746 (US). (74) Anwalt: SCHUBERT, Klemens; Im Schönower Park 1E, D-14167 Berlin (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 18. März 1999 (18.03.99)	
<p>(54) Title: COMPOUNDS WHICH DELAY THE RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCES</p> <p>(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNGEN, DIE DIE WIRKSTOFFFREISETZUNG VERZÖGERN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to compounds which delay the release of active substances. The invention also relates to a method for the production thereof. The compounds are produced, for instance, by wet or spray granulation, spray drying or extrusion of a conventional filling material (e.g. microcrystalline cellulose or lactose) and a carrier material (hydroxypropylmethyl cellulose or polyethylene oxide). The inventive composition can be processed together with the active substance and other auxiliary agents into a solid medicament form, e.g. a tablet, which releases the active substance in a delayed manner.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Es werden Zusammensetzungen, welche die Wirkstofffreisetzung verzögern, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Die Zusammensetzungen werden z.B. durch Feucht- oder Sprühgranulierung, Sprühtrocknung oder Extrusion aus einem üblichen Füllstoff (z.B. mikrokristalline Cellulose oder Lactose) und einem Trägermaterial (z.B. Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyethylenoxid) hergestellt. Diese erfindungsgemäße Zusammensetzung kann zusammen mit dem Wirkstoff und anderen Hilfsstoffen in eine feste Arzneiform, z.B. eine Tablette, verarbeitet werden, die den Wirkstoff verzögert freigibt.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/01659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>Y. KAWASHIMA ET AL.: "preparation of a directly tablettable controlled-release matrix filler with microcrystalline cellulose modified with hydroxypropylmethylcellulose" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 41, no. 12, December 1993, pages 2156-2160, XP000422466 Tokyo (JP) see the whole document</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1-6, 9, 10, 15, 16, 18-20, 22-25, 30, 32-35, 38-46</p>

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 January 1999

Date of mailing of the international search report

25/01/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 98/01659

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 9439 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-313633 XP002090093 & JP 06 239764 A (SHINETSU CHEM IND CO LTD), 30 August 1994 see abstract -----	1-6, 9, 10, 15, 16, 18-20, 22-25, 30, 32-35, 38-46
X	EP 0 032 004 A (EURO-CELTIQUE S.A.) 15 July 1981 see page 1, line 1 - line 31 see page 28, line 24 - page 30, line 9 see page 31; example 1 -----	1, 2, 9, 15, 16, 18-20, 30, 35, 36, 40-46
E	DE 196 51 734 A (MÜLLER) 2 July 1998 see the whole document see column 6, line 31 - line 58 -----	1-6, 8-16, 18-20, 26, 28, 30, 33-35, 38-46
A	GB 2 172 006 A (FREUND INDUSTRIAL CO LTD (JAPAN)) 10 September 1986 see page 1, line 5 - line 38 -----	1-51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 98/01659

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 32004	A	15-07-1981	IE	49324 B	18-09-1985
			AT	13251 T	15-06-1985
			AU	541246 B	03-01-1985
			AU	6529880 A	25-06-1981
			BE	886711 A	17-06-1981
			CA	1168230 A	29-05-1984
			CS	228142 B	14-05-1984
			DE	3048028 A	10-09-1981
			DK	527680 A	05-08-1981
			EG	14984 A	30-06-1986
			FI	803848 A,B,	20-06-1981
			FR	2474507 A	31-07-1981
			GB	2067569 A,B	30-07-1981
			GR	72265 A	10-10-1983
			JP	1603715 C	22-04-1991
			JP	2025921 B	06-06-1990
			JP	56098201 A	07-08-1981
			NL	8006891 A,B,	16-07-1981
			PT	72214 B	02-11-1981
			SU	1178326 A	07-09-1985
			US	4366310 A	28-12-1982
			ZA	8007716 A	30-12-1985
DE 19651734	A	02-07-1998	AU	5755898 A	03-07-1998
			WO	9825590 A	18-06-1998
GB 2172006	A	10-09-1986	JP	60097919 A	31-05-1985
			DE	3510615 A	25-09-1986

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01659

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>Y. KAWASHIMA ET AL.: "preparation of a directly tabletable controlled-release matrix filler with microcrystalline cellulose modified with hydroxypropylmethylcellulose" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 41, Nr. 12, Dezember 1993, Seiten 2156-2160, XP000422466 Tokyo (JP) siehe das ganze Dokument</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1-6, 9, 10, 15, 16, 18-20, 22-25, 30, 32-35, 38-46</p>

<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prinzipanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)	"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
14. Januar 1999	25/01/1999
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01659

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE WPI Week 9439 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 94-313633 XP002090093 & JP 06 239764 A (SHINETSU CHEM IND CO LTD), 30. August 1994 siehe Zusammenfassung ---	1-6, 9, 10, 15, 16, 18-20, 22-25, 30, 32-35, 38-46
X	EP 0 032 004 A (EURO-CELTIQUE S.A.) 15. Juli 1981 siehe Seite 1, Zeile 1 - Zeile 31 siehe Seite 28, Zeile 24 - Seite 30, Zeile 9 siehe Seite 31; Beispiel 1 ---	1, 2, 9, 15, 16, 18-20, 30, 35, 36, 40-46
E	DE 196 51 734 A (MÜLLER) 2. Juli 1998 siehe das ganze Dokument siehe Spalte 6, Zeile 31 - Zeile 58 ---	1-6, 8-16, 18-20, 26, 28, 30, 33-35, 38-46
A	GB 2 172 006 A (FREUND INDUSTRIAL CO LTD (JAPAN)) 10. September 1986 siehe Seite 1, Zeile 5 - Zeile 38 -----	1-51

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

I. Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/01659

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 32004 A 15-07-1981			IE 49324 B AT 13251 T AU 541246 B AU 6529880 A BE 886711 A CA 1168230 A CS 228142 B DE 3048028 A DK 527680 A EG 14984 A FI 803848 A,B, FR 2474507 A GB 2067569 A,B GR 72265 A JP 1603715 C JP 2025921 B JP 56098201 A NL 8006891 A,B, PT 72214 B SU 1178326 A US 4366310 A ZA 8007716 A		18-09-1985 15-06-1985 03-01-1985 25-06-1981 17-06-1981 29-05-1984 14-05-1984 10-09-1981 05-08-1981 30-06-1986 20-06-1981 31-07-1981 30-07-1981 10-10-1983 22-04-1991 06-06-1990 07-08-1981 16-07-1981 02-11-1981 07-09-1985 28-12-1982 30-12-1985
DE 19651734 A 02-07-1998			AU 5755898 A WO 9825590 A		03-07-1998 18-06-1998
GB 2172006 A 10-09-1986			JP 60097919 A DE 3510615 A		31-05-1985 25-09-1986